

دراسة فعالية الـ SORAFENIB وآثاره الجانبية عند مرضى سرطان الخلية الكبدية في مشفى البيروني الجامعي

د. آصف ديوب*

(تاريخ الإيداع 28 / 7 / 2021. قُبل للنشر في 8 / 9 / 2021)

□ ملخص □

خلفية البحث : يعد سرطان الخلية الكبدية من أشيع السرطانات انتشارا ويعتمد علاجه على المرحلة السريرية وامتداد الورم والوظيفة الكبدية والإمراضيات المرافقة. تتنوع العلاجات بالجراحة أو بزرع الكبد أو العلاجات الموضعية كالتبريد أو الحقن داخل الشرياني أو العلاج الشعاعي ويمكن استخدام العلاج الجهازي. يعتبر دواء السورافينيب sorafenib هو العلاج الوحيد الذي يعطى كخط أولي لسرطان الخلية الكبدية المتقدم أو الانتقالي. أثبتت الدراسات أن إعطاء السورافينيب أعطى فائدة على مستوى الاستجابة والسيطرة على المرض والبقيا الكلية وخصوصا عندما يكون Child-Pugh A

هدف البحث: يهدف البحث إلى دراسة فعالية الـ SORAFENIB وآثاره الجانبية عند مرضى سرطان الخلية الكبدية **الطرائق :** الدراسة تداخلية interventional من نموذج التجربة السريرية clinical trial تم إجراؤها في مشفى البيروني الجامعي في عام 2010 على 32 مريض.

النتائج : شارك في الدراسة 32 مريض سرطان خلية كبدية منهم 85% ذكر و 15% أنثى تمت متابعتهم على مرحلتين بعد التطبيق بـ 3 أشهر و 6 أشهر. خلال 3 أشهر (37.5%) استجابة جزئية ، (28.12%) هوادة ، وتطور المرض (21.87%) بعد 6 أشهر (15%) استجابة كاملة ، (25%) استجابة جزئية (28.12%) مرض مستقر و(12.5%) تطور المرض لديهم. و كان ارتكاس جلد اليد والقدم (37.5%) والإسهال (31.25%) أشيع الآثار الجانبية.

الخاتمة : sorafenib هو خيار علاجي صالح لمرحلة متقدمة من سرطان الكبد. ويبقى تخفيف الجرعة حل أفضل للآثار الجانبية من إيقاف الدواء أو استبداله. ويستحق إجراء دراسات موسعة أكثر

* أستاذ مساعد - قسم الأورام - جامعة دمشق - سورية assefdayyoub@gmail.com

The Efficacy and Adverse Effects of SORAFENIB in patients of Hepatocellular Carcinoma in AL-Beiruny University Hospital

Dr. Assef Dayyoub*

(Received 28 / 7 / 2021. Accepted 8 / 9 / 2021)

□ ABSTRACT □

Background: Hepatocellular carcinoma is one of the most common types of cancer and its treatment depends on the clinical stage, tumor extension, hepatic function, and associated pathologies. Treatments vary by surgery, liver transplantation, or local treatments such as cryotherapy, intra-arterial injection or radiotherapy, and systemic therapy can be used. Sorafenib is the only treatment given as a first line in advanced or metastatic HCC. Studies have shown that administration of sorafenib has given benefit in terms of response, disease control and overall survival, especially when it is Child-Pugh A.

The aim of this study: The research aims to study the efficacy and adverse effects of SORAFENIB in patients with HCC

Methods: An interventional study of a clinical trial model was conducted i at Al-Biruni University Hospital in 2010 on 32 patients.

Results: 32 patients with hepatocellular carcinoma participated in the study, 85% male and 15% female, who were followed up in two phases after application at 3 months and 6 months. Within 3 months (37.5%) partial response, (28.12%) remission, and disease progression (21.87%) After 6 months (15%) complete response, (25%) partial response (28.12%) stable disease and (12.5%) disease progression. Hand and foot skin reactions (37.5%) and diarrhea (31.25%) were the most common adverse effects.

Conclusion: Sorafenib is a valid treatment option for advanced liver cancer. Dose reduction is still a better solution to side effects than stopping or replacing the drug, and deserves further extensive studies

*Associate Professor- Department of Oncology- Damascus University– Syria assefdayyoub@gmail.com

مقدمة

يعتبر سرطان الخلية الكبدية (Hepatocellular Carcinoma (HCC) من أشيع السرطانات انتشارا وتسببا بالوفيات حول العالم وخاصة في أفريقيا وآسيا^{1,2,3}، حيث تم تشخيص أكثر من 900 ألف حالة (14.7%) وأكثر من 800 ألف حالة وفاة حول العالم في عام 2020⁴. وبلغت نسبة سرطان الكبد في سوريا أكثر من 370 حالة (1.8%) عام 2020 و 360 حالة وفاة (2.8%).⁵ لسرطان الخلية الكبدية عدة مسببات وأهمها التهاب الكبد الفيروسي ب Hepatitis B virus (HBV) و Hepatitis C virus (HCV) وتشمع الكبد ومن المسببات أيضا فطور الافلاتوكسين وطفرة جين *p53*، كما يعد التدخين والكحول والداء السكري من عوامل الخطورة للإصابة به.^{6,7,8} يعتبر سرطان الخلية الكبدية ذو انذار سيء بشكل عام، ويكون محصورا في الكبد بنسبة 20% فقط من الحالات عند التشخيص أما باقي الحالات فتكون متقدمة موضعيا أو انتقالية.⁹

إن علاج سرطان الخلية الكبدية يعتمد على المرحلة السريرية وامتداد الورم والوظيفة الكبدية والإمراضيات المرافقة.¹⁰ في حال امكانية عدم وجود انتقالات بعيدة وإمكانية الاستئصال الجراحي فالحل هو الجراحة. في حال عدم امكانية الاستئصال الجراحي فيمكن العلاج بزرع الكبد أو العلاجات الموضعية كالتبريد *ablation* والحقن داخل الشرياني Transcatheter arterial chemoembolization (TACE) أو Transcatheter arterial radioembolization (TARE) أو العلاج الشعاعي ويمكن استخدام العلاج الجهازي. في حال كان المرض انتقاليا فالعلاج حينها هو العلاج الجهازي بالأدوية الهدافية بشكل أساسي.^{11,12}

حتى الآن يعتبر دواء السورافينيب *sorafenib* هو العلاج الوحيد الذي يعطى كخط أولي لسرطان الخلية الكبدية المتقدم أو الانتقالي، يمكن في بعض الحالات إعطاء دواء ليفانتينيب *Levatinib* وبشكل أقل إعطاء العلاج الكيماوي من نوع *Folfox*.^{13,14} إن دواء السورافينيب هو مثبط متعدد للكيناز *multi-kinase* يثبط نمو الخلايا الورمية وتكون الأوعية.¹⁵ أثبتت الدراسات أن إعطاء السورافينيب أعطى فائدة على مستوى الاستجابة والسيطرة على المرض والبقيا الكلية وخصوصا عندما يكون *Child-Pugh A* وكان له تأثيرات جانبية أهمها الاسهالات ونقص الوزن والارتكاس الجلدي باليد والقدم ولكنها كانت تأثيرات جيدة التحمل بشكل عام.¹⁶ أعطى السورافينيب فائدة سريرية أيضا في حالات *Child-Pugh A* ولكن بشكل أقل من *Child-Pugh B*. أجريت دراسة قامت بإعطاء السورافينيب *sorafenib* مع الايرلوتينيب *Erlotinib* ولكن لم تعطي أي فائدة سريرية مقارنة بالسورافينيب لوحده.¹⁷ لا يوجد حتى الآن دراسة تحرت النتائج العلاجية للسورافينيب في سوريا. هدفت هذه الدراسة لتحري الفائدة السريرية والتأثيرات الضارة للسورافينيب عند مرضى سرطان الخلية الكبدية لمرضى سوريين.

طرائق البحث ومواده

نوع الدراسة ومكانها وزمانها: الدراسة تداخلية *interventional* من نموذج التجربة السريرية *clinical trial* تم إجراءها في مشفى البيروني الجامعي في عام 2010 .

حجم العينة وطريقة الاعتيان: بلغ حجم العينة 32 مريض باعتيان عشوائي بسيط من مرضى سرطان الخلية الكبدية المراجعين لمشفى البيروني الجامعي. مع كسر اعتيان /3/ من المراجعين وتم أخذ موافقة مستنيرة حيث شرحت الدراسة والتداخل بالتفصيل مع أهدافها وأهميتها للمرضى بالإضافة إلى الآثار الجانبية مع التعهد بسرية النتائج.

معايير الاشتمال : اشتملت العينة مرضى سرطان الخلية الكبدية الموافقين على العلاج بال sorafenib على الذين ليس لديهم أي تاريخ مرضي بأمراض أخرى مرافقة ويحققون نتيجة تساوي 14 أو أكثر من معايير التداخل بالدواء المدروس وفق المعايير الـ 8 التالية:

الجدول-1-

a. 100 % : 3 نقاط	Ps الحالة الوظيفية
b. 70-90 % : 2 نقطة	Performance Status
c. أقل من 70 % : 1 نقطة	الاستئصال Resection
a. لا استئصال سابق : ولا نقطة	
b. استئصال سابق : 1 نقطة	
a. أقل من 40 سنة : 4 نقاط	العمر Age
b. 40-50 سنة : 3 نقاط	
c. 50-60 سنة : 2 نقطة	
d. أكبر من 60 سنة : 1 نقطة	
a. أقل من 4 مع : 1 نقطة	البيلروبين Bilirubin
b. أكثر من 4 مع : ولا نقطة	
a. أكثر من 1000 : 1 نقطة	ألغا فيتو بروتين AFP
b. أقل من 1000 : ولا نقطة	
a. طبيعي : 1 نقطة	كرياتينين Creatinine
b. غير طبيعي : ولا نقطة	
a. أقل من 50 % : ولا نقطة	البروترومبين Pt
b. أكثر من 50 % : 1 نقطة	
a. سلبي : 1 نقطة	فيروس التهاب الكبد ب
b. إيجابي : ولا نقطة	HB virus
a. سلبي : 1 نقطة	فيروس التهاب الكبد سي
b. إيجابي : ولا نقطة	HC virus

إذا كان الحالة الوظيفية أقل من 50% يعد المريض غير مناسب للتداخل بال sorafenib في حال كانت الخزعة غير ممكنة ، يتم اتخاذ قرار التداخل باجتماع الأطباء المشرفين **معايير الاستبعاد :** المرضى الذين رفضوا إجراء الدراسة أو لم يستوفوا النتيجة المطلوبة من المعايير السابقة أو لم يلتزموا بالمتابعة.

طريقة العمل : بعد تشخيص المريض بسرطان الخلية الكبدية يتم التأكد من استيفائه المعايير المطلوبة للتداخل بالسورافينيب وفق معايير الاشتمال ثم يتم التداخل به ومتابعة المريض لمدة 3 أشهر والتقييم ثم 6 أشهر والتقييم مرة أخرى.

النتائج والمناقشة

النتائج :

خلال فترة الدراسة ، تم متابعة 32 مريضاً في قسم الأورام .الخصائص الرئيسية للمرضى موضحة في الجدول 2. كان غالبية المرضى من الذكور (85%) وكان متوسط العمر 65 عاماً. تم إجراء التشخيص النسيجي لسرطان الخلايا الكبدية للمرضى. فيما يتعلق بمسببات السرطان ، كانت الأسباب الرئيسية هي العدوى المزمنة بـ HVC في 16 مريضاً واستهلاك الكحول المزمن في 10 مرضى. وفقاً لدرجة Child-Pugh لمرض الكبد المزمن ، تم تصنيف 20 مريضاً على أنهم Child-Pugh A و 12 مريضاً Child-Pugh B ، ووفقاً لتصنيف مرحلة سرطان الخلية الكبدية BCLC ، كان نصف المرضى من BCLC C والباقي BCLC B. كان متوسط مدة العلاج 2.4 أشهر (P75: 19.9 ؛ P25: 1.7) ، وكانت مدة العلاج أطول عند مرضى Child-Pugh A مقابل Child-Pugh B (p = 0.001) وفي BCLC B مقابل مرضى BCLC C (p = 0.031) متغيرات المرضى المدروسين :

الجدول-2-

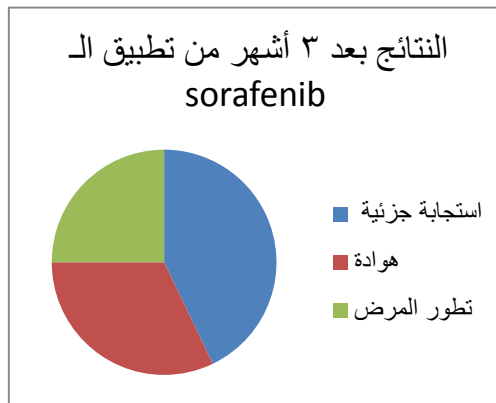
N=32	المتغيرات
65.2±11.7	العمر
	الجنس (%)
27(85%)	الذكور
5(15%)	الإناث
	السببية (%)
16(50%)	التهاب الكبد سي
10(31.25%)	الكحولية
4(12.5%)	التهاب الكبد ب
2(6.25%)	غير معروف
	ECOG performance status: PS (%)
26(80%)	0
6(20%)	1
	مرحلة سرطان الخلية الكبدية BCLC (%)
16(50%)	B متوسطة
16(50%)	C متقدمة
	النقائل (%)
10(31.25%)	يوجد
22(68.75%)	لا يوجد
	Child-Pugh
20(62.5%)	A
12(37.5%)	B

280 (28; 2956)	AFP (mg/mL) – median (P25; P75)
2.1 (1.2; 2.8)	Total Bilirubina(mg/dL) – median (P25; P75)
33.5±5.3	Albumina(g/L) – mean±SD

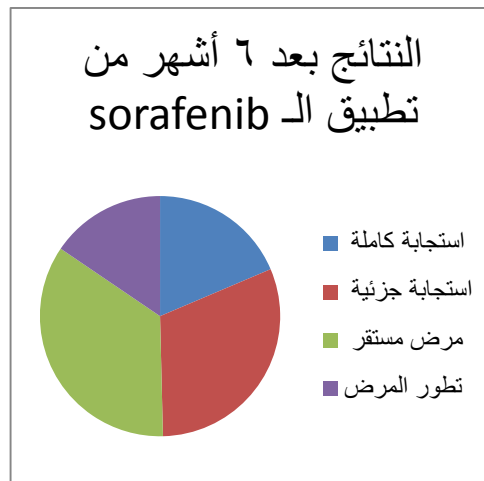
نتائج المعالجة: Efficacy

أجري للمرضى إعادة تقييم شعاعي ، عن طريق التصوير الطبقي المحوري للبطن أو بالرنين المغناطيسي. كانت الأسباب الرئيسية لغياب إعادة التقييم الإشعاعي ل (4) من المرضى (12.5%) بسبب الموت أو عدم المتابعة والتقدم السريري.

تم تقييم هؤلاء المرضى بعد 3 أشهر، وكان لدى 12 مريض (37.5%) استجابة جزئية ، وتم تصنيف 9 مرضى (28.12%) على أنهم مرضى مستقرون (هواة) ، وتطور المرض عند 7 مرضى (21.87%).



تم أيضًا تقييم المرضى بعد 6 أشهر ، ووصل 5 مرضى (15%) إلى استجابة كاملة ، وكان 8 مرضى (25%) لديهم استجابة جزئية ، و 9 مرضى (28.12%) لديهم مرض مستقر و 4 مرضى (12.5%) خضعوا لتطور المرض.



في وقت التحليل كان معدل البقاء العام Overall survival 6.8 شهرًا (95% CI, 3–10.6). اختلفت معدلات البقاء وفقًا لمعيار Child–Pugh حيث كان شهرًا 17.3 لـ Child–Pugh A مقابل 3.2 شهرًا لـ Child–Pugh B وبالنسبة لمرحلة BCLC كان متوسط البقاء 21.5 شهرًا لـ BCLC B مقابل 4.2 شهرًا لـ BCLC C. عندما قمنا

بإقران درجات Child-Pugh و BCLC ، لوحظ معدل بقيا عام أكبر في المرضى الذين يعانون من Child-Pugh A و BCLC B (21.5 شهراً) وفي Child-Pugh A و BCLC C (15.7 شهراً)

التأثيرات الجانبية: Adverse Events

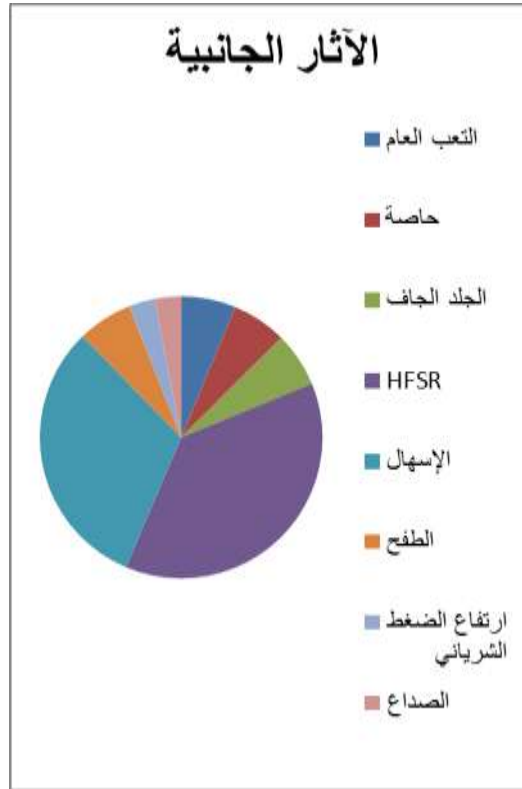
لوحظت آثار جانبية مهمة مع سورافينيب في 15 مريضا (42.8%). كان ارتكاس جلد اليد والقدم HFSR (متلازمة خلل الإحساس والاحمرار الراجي الأخمصي palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome) والإسهال الأكثر شيوعاً. على وجه الخصوص ، كان 10 مرضى (31.25%) يعانون من الإسهال و12 مريض (37.5%) أظهروا متلازمة خلل الإحساس والاحمرار الراجي الأخمصي التي تحسنت في معظم الحالات مع تخفيض جرعة سورافينيب والعلاج الطبي. تظاهر لدى 7 مرضى أكثر من أثر جانبي.

في إجمالي المرضى الذين يعانون من الآثار الجانبية ، تم تصنيف 87% على أنهم Child-Pugh A و 13% على أنهم Child-Pugh B (p = 0.002) و 67% لديهم BCLC B بينما 33% لديهم BCLC C (p = 0.176). لوحظ انخفاض الجرعة نتيجة الآثار الجانبية في 13 مريضا (40%). توقف 4 مرضى (12.5%) عن تناول دواء سورافينيب بسبب تطور المرض ومريض واحد منهم بسبب الآثار الجانبية المستمرة ، وهي الإسهال.

الآثار الجانبية عند المرضى :

الجدول-3-

الأثر الجانبي	(%)N=
التعب العام	2 (6.25%)
حاصة	2 (6.25%)
الجلد الجاف	2 (6.25%)
ارتكاس جلد اليد والقدم HFSR	12 (37.5%)
الإسهال	10 (31.25%)
الطفح	2 (6.25%)
ارتفاع الضغط الشرياني	1 (3%)
الصداع	1 (3%)



المناقشة:

تؤكد هذه الدراسة فائدة سورافينيب في معدل البقيا ، وتحديدًا في مرضى Child-Pugh A. وفقاً لمعيار Child-Pugh ، كان لدى مرضى Child-Pugh A متوسط بقاء أعلى بكثير مقارنة بـ Child-Pugh B ، كما تبين في دراسة Pressiani لذلك¹⁸ ، فإن وظيفة الكبد للمرضى الخاضعين للعلاج بسورافينيب هي عامل تنبؤ مهم للبقيا. وجدنا أيضاً اختلافات كبيرة في البقيا لمجموعة المرضى الذين لديهم مستويات البيليروبين الإجمالية أقل من 2 مغ / دل ومستويات الألبومين في الدم أعلى من 35 غ / ل.

يتم استخدام هذه المقاييس في معايير تصنيف Child-Pugh ، لذلك تعكس هذه النتائج أن المرضى الذين لديهم وظائف كبد أفضل (Child-Pugh A) لديهم فائدة أكبر من سورافينيب.

فيما يتعلق بمعدل البقيا العام ، لم تكن نتائجنا أدنى من دراسة آسيا والمحيط الهادئ¹⁹ ، الذين ذكروا متوسط بقيا يبلغ 6.5 شهراً لمرضى Child-Pugh A و BCLC C. في دراستنا ، قمنا بتضمين بعض المرضى من Child-Pugh B (7-8) نقاط الذين كان من المتوقع أن يتعافوا إلى Child-Pugh A. نتائج هؤلاء المرضى مع انخفاض الفائدة من sorafenib تجعلنا نقترح أن استخدام سورافينيب في فئة Child-Pugh يجب تطبيقه فقط في التجارب السريرية. كان لدى المرضى الذين يعانون من مرحلة BCLC B متوسط بقاء أعلى من BCLC C. هذه النتائج متوافقة مع دراسة SOFIA²⁰

يعتبر الباحثون أن سورافينيب هو وسيلة علاج آمنة. حيث أنه على عكس التجارب السريرية الرئيسية ، أكثر من نصف المرضى الذين يتلقون سورافينيب لا يتعرضون لأية آثار جانبية مهمة. يمكن تفسير ذلك من خلال حقيقة أننا لم نقم بإدراج التعب كأثر جانبي هام. كانت آثار جانبية الهامة ، مثل الإسهال ومتلازمة خلل الإحساس والاحمرار الراجي

الأخمصي ، متوافقة مع تلك التي لوحظت في دراسات أخرى . فيما يتعلق بالآثار الجانبية الهامة ، لم يكن هناك فرق بين مرحلتي BCLC B و C ، ومع ذلك ، كان حدوثها بشكل ملحوظ أعلى في مرضى Child-Pugh A عند مقارنتها بمرضى Child-Pugh B ، ما يختلف عن الدراسات المنشورة سابقاً ، وهذا يمكن أن يكون مرتبطاً بمعدل بقيا أقل لمرضى Child-Pugh B.

أظهر المرضى الذين تعرضوا لآثار جانبية كبيرة متوسط بقيا أعلى. على الرغم من أن هذا قد يكون بسبب التعرض لفترة أطول للعلاج ، فقررنا تقليل الجرعة بدلاً من التوقف عن تناول سورافينيب. من المهم أيضاً الإشارة إلى أن تعليق سورافينيب كان بسبب تطور المرض مع قصور الكبد ، أكثر من لآثاره الجانبية.

في دراسة مماثلة في اليابان²¹ ، أفاد المؤلفون أن سمية الجلد المرتبطة بعلاج سورافينيب كانت مؤشراً هاماً على معدل بقيا أعلى ، على الرغم من أنها أدت إلى توقف العلاج في 11% من المرضى . كما تناولت دراسة أوروبية²² هذه المشكلة وحددت الآثار الجانبية الجلدية. ، التي تتطلب تعديل الجرعة خلال أول 60 يوماً ، كمؤشر مستقل لنتائج أفضل. ومع ذلك ، في هذه الدراسة كان هناك معدل توقف بلغ (12.5%) بسبب الآثار الجانبية المتعلقة بالدواء. اقترح بيرسونيني وزملاؤه أن AFP هي متغير مستقل للتنبؤ باستجابة المرضى الذين يعانون من سرطان الخلية الكبدية المعالج باستخدام سورافينيب ، ولكن يجب دمجه مع تقييم الاستجابة الإشعاعية. يبقى هناك حاجة لدراسات أكثر للتحقق من صحة هذا العامل الإنذاري المحتمل.

حالياً ، هناك عوامل جزيئية جديدة لعلاج الخط الثاني أو بالاشتراك مع سورافينيب قيد الاختبار . على الرغم من أن العديد من التجارب كانت سلبية ، فمن المتوقع أن بعض العوامل يمكن أن تحسن نتائج مرضى سرطان الكبد.

الاستنتاجات والتوصيات

الاستنتاجات

1. Sorafenib هو خيار علاجي صالح لمرحلة متقدمة من سرطان الكبد. حيث يسمح البدء بجرعات أقل بالامتثال للعلاج بشكل أطول ويؤخذ بعين الاعتبار تحمل المريض. ويمكن القول أن العامل الرئيسي للإنذار كما تبين سابقاً عدا عن معياري Child-Pugh ومرحلة BCLC هو حدوث آثار جانبية مهمة. يمكن أن تكون هذه الحقيقة مرتبطة بزيادة وقت التعرض للدواء ، ويمكن الاعتماد على استراتيجية عدم التوقف عن تناول سورافينيب ، ولكن تقليل جرعته بدلاً من ذلك.

2. من الضروري وضع ال Sorafenib ضمن الخطة العلاجية في سرطان الخلية الكبدية حتى في حال استئباب الجراحة كون ال Sorafenib مهم جداً في تصغير حجم الورم قبل الاستئصال أو الزراعة حتى ، لذلك فإن استئبابات ال Sorafenib تساعد بشكل مهم وجوهري في علاج سرطان الخلية الكبدية بشكل دوائي بحت أو بشكل جراحي .

Reference

1. WHO ,IARC, Globocan 2012. Estamated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide 2012.Globocan.IARC.(2020).
2. Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B: update 2009. AASLD Practice Guidelines (ed 2009/08/29); 2009.
3. Asare GA, Bronz M, Naidoo V, Kew MC. Synergistic interaction between excess hepatic iron and alcohol ingestion in hepatic mutagenesis. *Toxicology* 2008;254:11-18.
4. Singal AK, Anand BS. Mechanisms of synergy between alcohol and hepatitis C virus. *J Clin Gastroenterol* 2007;41:761-772.
5. Gomaa AI, Khan SA, Toledano MB, et al. Hepatocellular carcinoma: epidemiology, risk factors and pathogenesis. *World J Gastroenterol* 2008;14:4300-4308
6. Santambrogio R, Kluger MD, Costa M, et al. Hepatic resection for hepatocellular carcinoma in patients with Child-Pugh's A cirrhosis: Is clinical evidence of portal hypertension a contraindication? *HPB (Oxford)* 2013 Jan;15:78-84.
7. Farges O, Belghiti J, Kianmanesh R, et al. Portal vein embolization before right hepatectomy: prospective clinical trial. *Ann Surg* 2003;237:208-217.
8. Yao FY, Ferrell L, Bass NM, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: expansion of the tumor size limits does not adversely impact survival. *Hepatology* 2001;33:1394-1403.
9. Feng K, Yan J, Li X, et al. A randomized controlled trial of radiofrequency ablation and surgical resection in the treatment of small hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2012;57:794-802.
10. Peng ZW, Zhang YJ, Liang HH, et al. Recurrent hepatocellular carcinoma treated with sequential transcatheter arterial chemoembolization and RF ablation versus RF ablation alone: a prospective randomized trial. *Radiology* 2012;262:689-700.
11. Malagari K, Pomoni M, Kelekis A, et al. Prospective randomized comparison of chemoembolization with doxorubicin-eluting beads and bland embolization with BeadBlock for hepatocellular carcinoma. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2010;33:541-551
12. Llovet JM, Real MI, Montana X, et al. Arterial embolisation or chemoembolisation versus symptomatic treatment in patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised controlled trial. *Lancet* 2002;359:1734-1739.
13. Lencioni R, Llovet JM, Han G, et al. Sorafenib or placebo plus TACE with doxorubicin-eluting beads for intermediate stage HCC: the SPACE trial. *J Hepatol* 2016;64:1090-1098.
14. Andolino DL, Johnson CS, Maluccio M, et al. Stereotactic body radiotherapy for primary hepatocellular carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;81:e447-453.
15. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2008;359:378-390.
16. Cheng AL, Kang YK, Chen Z, et al. Efficacy and safety of sorafenib in patients in the Asia-Pacific region with advanced hepatocellular carcinoma: a phase III randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Oncol* 2009;10:25-34.
17. Kudo M, Finn RS, Qin S, et al. Lenvatinib versus sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised phase 3 non-inferiority trial. *Lancet* 2018;391:1163-1173.
18. T. Pressiani, C. Boni, L. Rimassa, R. Labianca, S. Fagioli, S. Salvagni, et al. Sorafenib in patients with Child-Pugh class A and B advanced hepatocellular carcinoma: a prospective feasibility analysis. *Ann Oncol*, 24 (2013), pp. 406-411

19. A.L. Cheng, Y.K. Kang, Z. Chen, C.J. Tsao, S. Qin, J.S. Kim, et al. Efficacy and safety of sorafenib in patients in the Asia-Pacific region with advanced hepatocellular carcinoma: a phase III randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Oncol*, 10 (2009), pp. 25-34
20. M. Iavarone, G. Cabibbo, F. Piscaglia, C. Zavaglia, A. Grieco, E. Villa, et al. Field-practice study of sorafenib therapy for hepatocellular carcinoma: a prospective multicenter study in Italy. *Hepatology*, 54 (2011), pp. 2055-2063
21. M. Shomura, T. Kagawa, K. Shiraishi, S. Hirose, Y. Arase, J. Koizumi, et al. Skin toxicity predicts efficacy to sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *World J Hepatol*, 6 (2014), pp. 670-676
22. M. Reig, F. Torres, C. Rodriguez-Lope, A. Forner, N. LLarch, J. Rimola, et al. Early dermatologic adverse events predict better outcome in HCC patients treated with sorafenib. *J Hepatol*, 61 (2014), pp. 318-324